BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie
Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane normale immunoglobuline (SCIg)

Eén ml bevat:
Humaan normaal immunoglobuline plasma-eiwit ..... 200 mg
(zuiverheid: minstens 98% is immunoglobuline type G (IgG))

Injectieflacons
Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat: 1 g humaan normaal immunoglobuline
Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat: 2 g humaan normaal immunoglobuline
Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat: 4 g humaan normaal immunoglobuline
Elke injectieflacon van 50 ml oplossing bevat: 10 g humaan normaal immunoglobuline

Voorgevulde spuiten
Elke voorgevulde spuit van 5 ml oplossing bevat: 1 g humaan normaal immunoglobuline
Elke voorgevulde spuit van 10 ml oplossing bevat: 2 g humaan normaal immunoglobuline
Elke voorgevulde spuit van 20 ml oplossing bevat: 4 g humaan normaal immunoglobuline
Elke voorgevulde spuit van 50 ml oplossing bevat: 10 g humaan normaal immunoglobuline

Verdeling van de IgG-subklassen (geschatte waarden):
IgG1.....69 %
IgG2.....26 %
IgG3.....3 %
IgG4.....2 %

Het maximale IgA-gehalte bedraagt 50 microgram/ml.

Gemaakt uit plasma van menselijke donors.

Hulpstoffen met bekend effect
Hizentra bevat ongeveer 250 mmol/l (bereik: 210 tot 290) L-proline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor subcutane injectie.
De oplossing is helder en lichtgeel of lichtbruin.
Hizentra heeft een geschatte osmolaliteit van 380 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Substitutietherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) met:
  - Primaire immunodeficiëntie syndromen met verminderde antilichaamproductie (zie rubriek 4.4)

- Secundaire immunodeficiëntie (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, falen van een behandeling met antibiotica en ofwel bewezen falen van specifieke antilichamen (PSAF)* of een IgG-serumspiegel <4 g/l.

* PSAF = het falen van een stijging met factor 2 of meer van de concentratie van IgG-antilichamen na toediening van vaccins met het pneumokokkenpolysacharide- en met het polypeptide-antigen.

Immunomodulerende therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar):
Hizentra is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) als onderhoudstherapie na stabilisatie met IVIg

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie

Behandeling moet worden ingezet en gecontroleerd onder supervisie van een zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP met SCIg.

Dosering
Volwassenen en kinderen (0-18 jaar)

Substitutietherapie
Het geneesmiddel dient subcutaan toegediend te worden.

Bij substitutietherapie kan het nodig zijn de dosering per patiënt te individualiseren afhankelijk van de klinische reactie en serum IgG-dalconcentraties. De volgende doseringsschema's worden als richtsnoer gegeven.

De doseringsschema's moeten IgG dalconcentraties (gemeten vóór de volgende infusie) bereiken van ten minste 6 g/l of binnen de normale referentiewaarden voor de leeftijd van de populatie liggen.
Een oplaaddosis van minstens 0,2 tot 0,5 g/kg (1,0 tot 2,5 ml/kg) lichaamsgewicht kan vereist zijn. Dit moet mogelijk worden verdeeld over verschillende dagen. Nadat constante IgG-niveaus bereikt zijn, worden onderhoudsdoses toegediend met herhaalde tussenpozen om een cumulatieve maandelijkse dosis van ongeveer 0,4 tot 0,8 g/kg (2,0 tot 4,0 ml/kg) lichaamsgewicht te bereiken. Het kan zijn dat elke enkelvoudige dosis op verschillende anatomische plaatsen dient geïnjecteerd te worden.

Dalconcentraties moeten worden gemeten en samen met de klinische respons van de patiënt worden geëvalueerd. Afhankelijk van de klinische respons (bv. graad van infectie), kan aanpassing van de dosis en/of het dosisinterval worden overwogen om hogere dalconcentraties te bereiken.

Immunomodulerende therapie bij CIDP
De behandeling met Hizentra wordt 1 week na de laatste IVIg-infusie gestart. De aanbevolen subcutane dosis is 0,2 tot 0,4 g/kg lichaamsgewicht per week toegediend in 1 of 2 sessies over 1 of 2 opeenvolgende dagen. De eerste subcutane dosis kan een 1:1 omrekening van de oude IVIG-dosis zijn (berekend als weekdosis).
Bijvoorbeeld: een toediening van IVIG 1 g/kg om de 3 weken wordt na omrekening een wekelijkse Hizentra-dosis van 0,33 g/kg/week.

De wekelijkse dosis kan over kleinere doses worden verdeeld en in een gewenst aantal keren per week worden toegediend. Voor toediening om de twee weken moet de wekelijkse dosis van Hizentra verdubbeld worden.

De dosis moet eventueel worden aangepast om de gewenste klinische respons te verkrijgen. Bij een aanpassing van de dosering moet de klinische respons van de individuele patiënt de voornaamste overweging zijn. Bij klinische achteruitgang mag de dosis worden verhoogd tot de aanbevolen maximumdosis van 0,4 g/kg/week.

Een onderhoudstherapie met Hizentra bij CIDP werd niet onderzocht voor perioden langer dan 18 maanden. Pas de duur van een behandeling langer dan 18 maanden aan volgens de respons van de patiënt en de bewezen noodzaak tot voortzetting van de behandeling.
Een placebogecontroleerde studie heeft de werkzaamheid van Hizentra aangetoond na overschakeling van intraveneuze toediening van immunoglobulines (IVIG). Directe vergelijkende data van Hizentra ten opzichte van IVIG zijn niet beschikbaar. Zie ook rubriek 5.1.

Pediatrische patiënten
De dosering bij kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) is niet anders dan bij volwassenen aangezien de dosering voor elke indicatie wordt gegeven op basis van lichaamsgewicht en aangepast wordt aan het klinische resultaat bij substitutietherapie-indicaties.

Hizentra werd geëvalueerd bij 68 pediatrische patiënten met PID van 2 tot 12 jaar en bij 57 adolescenten van 12 tot 18 jaar. Er zijn geen pediatrisch-specifieke dosisvereisten die nodig waren om de gewenste serum IgG-concentraties te bereiken. Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar.

Ouderen
Aangezien de dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht en wordt aangepast op basis van het klinische resultaat van de bovenvermelde aandoeningen, wordt ervan uitgegaan dat de dosering bij ouderen niet verschilt van die bij patiënten van 18 tot en met 65 jaar.
Hizentra werd geëvalueerd in klinische studies bij 13 patiënten met PID ouder dan 65 jaar en er zijn geen specifieke aanpassingen van de dosis vereist om de gewenste serum IgG-concentraties te bereiken.
Hizentra werd geëvalueerd in klinische studies bij 61 patiënten met CIDP ouder dan 65 jaar en er zijn geen specifieke aanpassingen van de dosis vereist om het gewenste klinische resultaat te bereiken.

Wijze van toediening

Alleen voor subcutaan gebruik.

Thuisbehandeling
Subcutane infusie voor thuisbehandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een zorgverlener die ervaring heeft met de begeleiding van patiënten bij thuisbehandeling. De zorgverlener dient de geschikte infusiemethode te bepalen (infusie met infusiehulpmiddel of door handmatige toediening), gebaseerd op de individuele medische situatie en voorkeur van de patiënt. Infusiehulpmiddelen geschikt voor subcutane toediening van immunoglobulines kunnen worden gebruikt. De patiënt of een zorgverlener dient opgeleid en getraind te worden in het gebruik van infusiehulpmiddelen, het bijhouden van een behandelingsdagboek, herkennen van ernstige bijwerkingen en de maatregelen die dan moeten worden genomen.
Hizentra kan geïnfundeerd worden op plaatsen zoals buik, dij, bovenarm en/of laterale heup. Er kan meer dan één infusiehulpmiddel tegelijkertijd gebruikt worden. De hoeveelheid product die op een bepaalde infusieplaats wordt toegediend kan variëren. Bij zuigelingen en kinderen kan de infusieplaats om de 5-15 ml gewijzigd worden. Bij volwassenen kunnen doses tot 50 ml/plaats gegeven worden. Er is geen limiet wat het aantal infusieplaatsen betreft. De infusieplaatsen moeten minstens 5 cm van elkaar verwijderd zijn.

Infusiesnelheid
Hizentra kan geïnfundeerd worden

- met een infusiehulpmiddel, of
- door handmatige toediening met een spuit.

De aanbevolen initiële infusiesnelheid is afhankelijk van de persoonlijke behoefte van de patiënt.

Infusie met infusiehulpmiddel
De initiële infusiesnelheid mag niet hoger liggen dan 20 ml/uur/plaats.

Als dit goed wordt verdragen (zie ook rubriek 4.4), kan de infusiesnelheid geleidelijk verhoogd worden tot 35 ml/uur/plaats voor de volgende 2 infusies.
Als de patiënt de initiële infusies met de volledige dosis per locatie en maximale snelheid verdraagt, kan daarna een verhoging van de infusiesnelheid bij de opeenvolgende infusies worden overwogen naar goeddunken van de patiënt en op basis van het oordeel van de zorgverleners.

Infusie door handmatige toediening
De aanbevolen initiële infusiesnelheid mag niet hoger liggen dan 0,5 ml/min/plaats (30 ml/uur/plaats). Als dit goed wordt verdragen (zie ook rubriek 4.4), kan de infusiesnelheid verhoogd worden tot 2,0 ml/min/plaats (120 ml/uur/plaats). Als de patiënt de initiële infusies met de volledige dosis per locatie en maximale snelheid verdraagt, kan daarna een verhoging van de infusiesnelheid bij de opeenvolgende infusies worden overwogen naar goeddunken van de patiënt en op basis van het oordeel van de zorgverleners.

Het kan nodig zijn om een injectienaald van 24 gauge of groter (d.w.z. met een lager gaugenummer) te gebruiken om het patiënten mogelijk te maken om hogere infusiesnelheden te hanteren. Met kleinere injectienaalden (d.w.z. met een hoger gaugenummer) kan het moeilijker zijn om Hizentra handmatig toe te dienen. Per injectienaald kan maar op 1 infusieplaats geïnfundeerd worden. Indien toediening met een bijkomende Hizentra spuit vereist is, dient op een nieuwe infusieplaats een nieuwe steriele injectienaald gebruikt te worden.

Als een Hizentra voorgevulde spuit wordt gebruikt voor handmatige toediening, wordt het gebruik van een voorgevulde spuit van 5 ml, 10 ml of 20 ml aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).
Patiënten met hyperprolinemie type I of II.
Hizentra mag niet intravasculair worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid
Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hizentra is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Als Hizentra per ongeluk toegediend wordt in een bloedvat, kunnen patiënten in shock gaan.

Het aanbevolen infusietempo vermeld onder rubriek 4.2 moet nageleefd worden. Tijdens de infusieperiode moeten patiënten nauwgezet gemonitord en opgevolgd worden voor eventuele bijwerkingen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij patiënten die voor de eerste keer humane normale immunoglobuline krijgen, of - in zeldzame gevallen - wanneer het product met humane normale immunoglobuline vervangen wordt of de behandeling gedurende meer dan acht weken is stopgezet.

Eventuele complicaties kunnen vaak worden vermeden door ervoor te zorgen dat de patiënten:
- niet gevoelig zijn voor humane normale immunoglobuline, door het product aanvankelijk langzaam toe te dienen (zie rubriek 4.2);
- zorgvuldig gemonitord worden op allerlei symptomen gedurende de hele infusieperiode. Vooral patiënten die nooit eerder humane normale immunoglobuline toegediend kregen of die overgestapt zijn van een ander geneesmiddel of waarbij er een lang interval was sinds de vorige infusie, moeten tijdens de eerste infusie en tijdens het eerste uur erna nauwlettend worden gemonitord om mogelijke bijwerkingen op te sporen. Alle andere patiënten moeten gedurende minstens 20 minuten na de toediening worden geobserveerd.

Een vermoeden van allergische of anafylactische reacties vereist onmiddellijke stopzetting van de injectie. Bij shock moet een medische standaardbehandeling worden ingesteld.

Overgevoeligheid
Echte allergische reacties komen zelden voor. Ze kunnen vooral voorkomen bij patiënten met anti-IgA antistoffen die zeer voorzichtig moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA antistoffen bij wie behandeling met subcutane IgG-producten de enige optie blijft, zouden uitsluitend Hizentra mogen worden behandeld onder strikte medische supervisie.
In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline een daling van de bloeddruk veroorzaken met een anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die goed reageerden op eerdere behandeling met humane normale immunoglobuline.

Trombo-embolie
Het gebruik van immunoglobulinen is in verband gebracht met arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen zoals myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis met vaatziekte of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten met langdurige periodes van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten waarbij de viscositeit van het bloed toeneemt). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen zoals kortademigheid, pijn in en het opzwellen van een lidmaat, focale neurologische uitvalsverschijnselen en pijn op de borst en ze moeten geadviseerd worden om onmiddellijk contact met hun arts op te nemen zodra deze symptomen zich voordoen. Voorafgaand aan het gebruik van immunoglobulinen moeten patiënten voldoende gehydrateerd zijn.

Syndroom van Aseptische Meningitis (AMS)
Bij intraveneus of subcutaan gebruik van immunoglobulinen is AMS gemeld. Het syndroom begint gewoonlijk verscheidene uren tot 2 dagen na behandeling met immunoglobulinen. AMS wordt gekenmerkt door de volgende klachten en symptomen: ernstige hoofdpijn, nekstijfheid, duizeligheid, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken. Patiënten die klachten en symptomen van AMS vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek ondergaan, inclusief onderzoek van het cerebrospinaal vocht, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten. Staken van de behandeling met immunoglobulinen kan binnen enkele dagen resulteren in remissie van AMS zonder restverschijnselen.

Informatie over veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia
Standaardmaatregelen om infecties te vermijden die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen gemaakt uit humaan bloed of plasma omvatten onder meer selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers en de inclusie van doeltreffende productiestappen om virussen te deactiveren of verwijderen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen, kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die gemaakt zijn uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

Deze genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor ingekapselde virussen zoals HIV, HBV en HCV en voor de niet ingekapselde virussen HAV en parvovirus B19.

Er bestaat een geruststellende klinische ervaring met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Interferentie met serologische tests
Na infusie met immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische tests.

Passieve overdracht van antilichamen tegen erytrocyten antigenen, bijv. A, B, D kan interfereren met sommige serologische tests op allo-antilichamen tegen rode bloedcellen (Coomb's test).

Natriumgehalte
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon/voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pediatrische patiënten
Dezelfde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor pediatrische patiënten.

Ouderen
Bij ouderen gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verzwakte levende virusvaccins
Toediening van immunoglobuline kan de doeltreffendheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rode hond, bof, en waterpokken verminderen gedurende een periode van ten minste zes weken tot drie maanden. Na de toediening van dit geneesmiddel moet een interval van 3 maanden worden aangehouden vóór vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins. In het geval van mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten dan ook hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten
Dezelfde interacties kunnen optreden bij pediatrische patiënten.

Ouderen
Bij ouderen gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er bestaan niet veel gegevens uit prospectieve klinische onderzoeken over het gebruik van humane normale immunoglobuline bij zwangere vrouwen. Daarom moet Hizentra met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij zwangere vrouwen. Klinische ervaring met immunoglobulinen leert ons dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn tijdens de zwangerschap, op de foetus of pasgeborene.
Het is belangrijk dat de behandeling bij zwangere vrouwen wordt voortgezet om de passieve immuniteit van pasgeborenen te verzekeren.

Borstvoeding
Er zijn beperkte gegevens van prospectieve klinische studies over het gebruik van humane normale immunoglobulinen bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mag Hizentra enkel met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven. De klinische ervaring met immunoglobulines wijst er evenwel op dat er geen schadelijke effecten op de pasgeborene te verwachten zijn. Immunoglobulinen worden afgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de overdracht van beschermende antilichamen naar de pasgeborene.

Vruchtbaarheid
Klinische ervaring met immunoglobulinen leert ons dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hizentra heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, bijv. duizeligheid (zie rubriek 4.8). Patiënten die bijwerkingen vertonen tijdens de behandeling moeten

wachten tot die zijn verdwenen voor ze een voertuig besturen of een machine bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel
Bijwerkingen zoals rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen soms voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk veroorzaken en in uitzonderlijke gevallen anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt niet overgevoelig is gebleken bij eerdere toediening.

Lokale reacties op de plaats van toediening zijn: zwelling, pijn, roodheid, verharding, plaatselijk warm gevoel, jeuk, kneuzingen en huiduitslag.

Voor veiligheid met betrekking tot infectieuze agentia, zie rubriek 4.4.

Tabelgegevens van bijwerkingen
Bijwerkingen (AR' s) werden verzameld tijdens klinische studies met Hizentra in 7 fase III-onderzoeken bij patiënten met primaire immunodeficiëntie (n = 231), 2 fase IV-onderzoeken bij patiënten met PID (n=74), 1 fase III-onderzoek (n = 115) en 1 extensiestudie (n=82) bij patiënten met CIDP (totaal N = 502 patiënten; 26.646 infusies). De bijwerkingen die gerapporteerd werden in deze klinische onderzoeken zijn hieronder samengevat en gecategoriseerd volgens de MedDRA-Systeem orgaanklasse en frequentie (SOC en Preferred Term level).

De frequentie per patiënt of per infusie is geëvalueerd aan de hand van volgende criteria: Zeer vaak (≥1/10), Vaak (≥1/100, <1/10), Soms (≥1/1.000, <1/100), Zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en Zeer zelden (<1/10.000). De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen tijdens de postmarketingfase wordt gerangschikt in de categorie 'niet bekend'.
Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie.

Frequentie van bijwerkingen (ADR' s) die in verband gebracht worden met Hizentra, afkomstig uit klinische studies en de postmarketingbewaking – aantal meldingen per patiënt of per infusie

Systeem/orgaanklasse (SOC, MedDRA)	**Bijwerking (MedDRA, Preferred Term)**	**Frequentie per patiënt**	**Frequentie per infusie**
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms	Zelden
	Anafylactische reactie	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
	Duizeligheid, migraine	Vaak	Zelden
	Tremor (waaronder Psychomotorische hyperactiviteit)	Soms	Zelden
	Aseptische meningitis	Soms	Zeer zelden
	Brandend gevoel	Niet bekend	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Soms	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak	Zelden
	Blozen	Soms	Zelden
	Embolische en trombotische voorvallen	Niet bekend	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, Buikpijn	Vaak	Soms
	Misselijkheid, Braken	Vaak	Zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag	Zeer vaak	Soms
	Pruritus, Netelroos	Vaak	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn, Gewrichtspijn	Vaak	Soms
	Spierspasmen, Spierzwakte	Soms	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op de plaats van infusie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Vermoeidheid (waaronder Malaise), Koorts	Vaak	Soms
	Pijn op de borst, Griepachtige ziekte, Pijn	Vaak	Zelden
	Rillingen (waaronder Hypothermie)	Soms	Zelden
	Zweervorming op de plaats van infusie	Niet bekend	Niet bekend
Onderzoeken	Verhoogde creatinine in bloed	Soms	Zelden

Pediatrische patiënten
Klinische studies met Hizentra toonden een vergelijkbaar algeheel veiligheidsprofiel aan bij pediatrische en volwassen patiënten met PID.
Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische studies bij pediatrische patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar.

Ouderen
Bij ouderen kunnen dezelfde bijwerkingen optreden. De informatie van klinische studies wees niet op een verschil in veiligheidsprofiel tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten.
De postmarketingervaring met Hizentra bij patiënten ≥ 65 jaar wijst al met al op eenzelfde veiligheidsprofiel in die leeftijdsgroep als bij jongere patiënten.
Zie rubriek 4.4 voor details over risicofactoren en aanbevelingen voor monitoring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De gevolgen van een overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor extravasculaire toediening, ATC-code: J06BA01.

Humaan normaal immunoglobuline bevat hoofdzakelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt meestal bereid uit gepoold plasma van niet minder dan 1000 donoren. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen die evenredig is aan die in natuurlijk humaan plasma.

Werkingsmechanisme
Bij immunodeficiëntie kan een adequate doses Hizentra abnormaal lage immunoglobuline G-antilichaam-niveaus herstellen tot het normale bereik en helpt het dus tegen infecties. Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan substitutietherapie is niet volledig opgehelderd, maar omvat immunomodulerende effecten.

PID
In het Europese centrale prospectieve, open-label, eenarmige multicentrische onderzoek werden 51 tussen 3 en 60 jaar oude patiënten met primaire immunodeficiëntiesyndromen behandeld met Hizentra gedurende een periode van maximaal 41 weken. De gemiddelde dosis die wekelijks werd toegediend was 0,12 g/kg lichaamsgewicht. Hierdoor werden constante IgG-dalspiegels bereikt met een gemiddelde concentratie van 7,99 – 8,25 g/l gedurende de behandelingsperiode. Patiënten kregen in totaal 1.831 wekelijkse Hizentra-infusies.

In het Amerikaanse prospectieve, open-label, eenarmige multicentrische onderzoek werden 49 patiënten met primaire immunodeficiëntiesyndromen tussen 5 en 72 jaar, behandeld met Hizentra gedurende een periode van maximaal 15 maanden. De gemiddelde dosis die wekelijks werd toegediend was 0,23 g/kg lichaamsgewicht. Hierdoor werden constante IgG-dalspiegels met een gemiddelde concentratie van 12,53 g/l gedurende de behandelingsperiode bereikt. Patiënten kregen in totaal 2.264 wekelijkse Hizentra-infusies.

Er werden geen ernstige bacteriële infecties gerapporteerd tijdens de werkzaamheidsperiode bij patiënten die tijdens klinisch onderzoek Hizentra kregen.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van hogere infusiesnelheden toegediend met behulp van een injectiespuit waarvan de zuiger manueel wordt ingedrukt of met behulp van een injectiespuit met een spuitpomp te beoordelen, werden 49 proefpersonen met PID tussen 2 en 75 jaar oud opgenomen in een multicentrische, niet-gerandomiseerde open-label fase IV-studie met parallelle groepen, de HILO-studie (Hizentra Label Optimization). De 11 pediatrische patiënten (2 tot < 18 jaar), 35 volwassen patiënten (18 tot 65 jaar) en 3 geriatrische patiënten (> 65 jaar) werden gedurende minstens 12 weken behandeld met Hizentra. De eerste groep kreeg Hizentra 2 tot 7 keer per week toegediend via een injectiespuit waarvan de zuiger manueel werd ingedrukt (n = 16) met infusiesnelheden van 30, 60 en 120 ml/uur/plaats (zie rubriek 4.2). De tweede groep kreeg Hizentra 1 keer per week toegediend met behulp van een spuitpomp (n = 18) met infusiesnelheden van 25, 50, 75 en 100 ml/uur/plaats. In de derde groep werden infusievolumes van 25, 40 en 50 ml per plaats bijkomend beoordeeld bij toediening van wekelijkse doses Hizentra met een spuitpomp (n = 15). In alle drie de groepen werd elke infusieparameter 4 weken lang toegepast, waarna de proefpersonen die het vereiste minimale aantal geldige infusies hadden gekregen, konden overschakelen naar de volgende, hogere infusieparameter.
Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat reageerde op een hogere infusieparameter:

Groep	**Infusieparameter en percentage responders (%)**			
1. infusiesnelheden manuele druk	**30 ml/uur/plaats**	**60 ml/uur/plaats**	**120 ml/uur/plaats**	-
	100,0%	100,0%	87,5%	-
2. infusiesnelheden spuitpomp	**25 ml/uur/plaats**	**50 ml/uur/plaats**	**75 ml/uur/plaats**	**100 ml/uur/plaats**
	77,8%	77,8%	66,7%	61,1%
3. volumes spuitpomp	**25 ml/plaats**	**40 ml/plaats**	**50 ml/plaats**	-
	86,7%	73,3%	73,3%	-

Responder: in de groep met spuitpomp, een proefpersoon bij wie ≥ 3 op 4 uitgevoerde infusies geldig waren voor een infusieparameter; in de groep met manuele druk op de zuiger, een proefpersoon bij wie ≥ 60% van de uitgevoerde infusies geldig was voor een infusieparameter. Een infusie werd als geldig beschouwd als ≥ 95% van de beoogde infusiesnelheid/volume werd bereikt voor ≥ 1 infusieplaats.

Voor alle groepen en infusieparameters samen bedroeg het aantal infusies zonder ernstige reacties op de injectieplaats versus het totale aantal infusies (verdraagbaarheid) ≥ 0,98. Er werden voor alle proefpersonen samen geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de serum-IgG-dalconcentraties op de baseline (dag 1) en die op het eind van de studie.

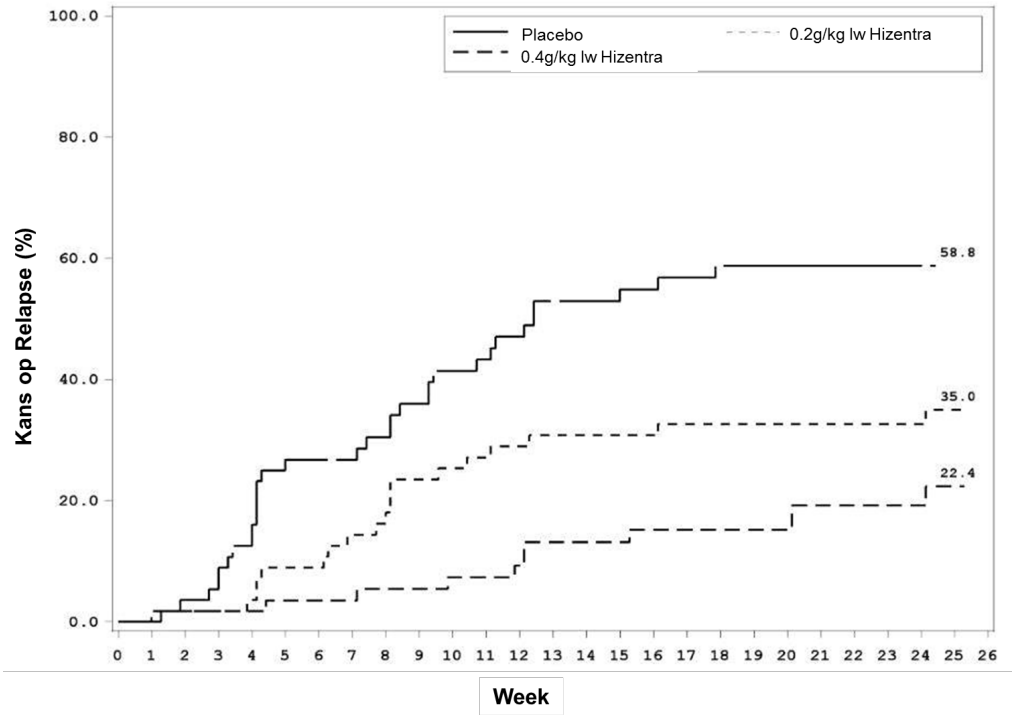
CIDP

De veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van Hizentra bij patiënten met CIDP werden beoordeeld in een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studie met parallelle groepen, de PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]-studie. 172 volwassenen met duidelijke of waarschijnlijke CIDP die voorheen behandeld waren met IVIg en hierop reageerden, werden gerandomiseerd naar wekelijks 0,2 g/kg lichaamsgewicht Hizentra, wekelijks 0,4 g/kg lichaamsgewicht Hizentra of de placebogroepen, en werden vervolgens gedurende 24 weken gevolgd. De gemiddelde duur van de blootstelling bedroeg 118,9 dagen in de groep die behandeld werd met Hizentra 0,2 g/kg lichaamsgewicht en 129 dagen in de groep die behandeld werd met Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht (maximale blootstelling 167 en 166 dagen in deze respectievelijke groepen). De proefpersonen gebruikten in het algemeen 4 injectieplaatsen tegelijk (maximaal 8 plaatsen tegelijk). In totaal kregen 57 proefpersonen 1.514 infusies in de placebogroep, 57 proefpersonen kregen 2.007 infusies in de groep die behandeld werd met Hizentra 0,2 g/kg lichaamsgewicht, en 58 proefpersonen kregen 2.218 infusies in de groep die behandeld werd met Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht (in totaal 5.739 infusies).

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was het percentage proefpersonen met een relaps van CIDP (gedefinieerd als een stijging van de gecorrigeerde INCAT-score [Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment] van ≥ 1 punt ten opzichte van de beginscore) of die tijdens de behandelingsperiode met Hizentra om welke andere reden dan ook uit de studie gehaald waren.
Met betrekking tot het primaire eindpunt werd aangetoond dat beide doses Hizentra superieur waren ten opzichte van de placebo. In de groepen van proefpersonen die met Hizentra werden behandeld was het percentage proefpersonen dat een relaps van CIDP kreeg of om andere redenen uit de studie werd gehaald statistisch significant lager dan in de placebogroep: 32,8 % van de proefpersonen die Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht kregen en 38,6% van de proefpersonen die 0,2 g/kg lichaamsgewicht kregen, tegen 63,2% van de proefpersonen die de placebo kregen (respectievelijk $p < 0,001$ of $p = 0,007$). Wanneer enkel relaps in beschouwing werd genomen, bedroeg het percentage relaps van CIDP 19,0% in de groep met Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht en 33,3% in de groep met Hizentra 0,2 g/kg lw, in vergelijking met 56,1% in de placebogroep (respectievelijk $p < 0,001$ of $p = 0,012$). Dienovereenkomstig kon Hizentra over de behandelingsperiode van maximaal 24 weken een relaps voorkomen bij 81% van de proefpersonen in de groep met Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht en bij 67% van de proefpersonen met Hizentra 0,2 g/kg lichaamsgewicht, terwijl 44% van de proefpersonen in de placebogroep relapsvrij bleef.

De tijd tot relaps van CIDP (figuur 1) werd geëvalueerd en de overeenstemmende waarschijnlijkheden van een CIDP-relaps bedroegen op basis van Kaplan-Meierramingen: 58,8% voor placebo; 35,0% voor 0,2 /kg lichaamsgewicht Hizentra en 22,4% voor 0,4 g/kg lichaamsgewicht Hizentra. De hazard ratio (95%-BI) voor de lagere dosis en de hogere dosis in vergelijking met placebo bedroeg respectievelijk 0,48 (0,27-0,85) en 0,25 (0,12-0,49).
Het verschil dat werd waargenomen tussen de groep met Hizentra 0,2 g/kg lichaamsgewicht en de groep met Hizentra 0,4 g/kg lichaamsgewicht was niet statistisch significant.

Figuur 1. Kaplan-Meiergrafiek Tijd tot CIDP-relaps



Met betrekking tot de scores voor werkzaamheid (INCAT-score, gemiddelde grijpkracht en de totale score volgens de Medical Research Council) bleven de beide groepen die Hizentra toegediend kregen stabiel, terwijl de proefpersonen in de placebogroep verslechterden. De proefpersonen in de groep met de hoge dosis Hizentra bleven stabiel met betrekking tot de centielscore op de R-ODS-schaal (Rasch-built Overall Disability Scale). Bij de proefpersonen in de beide Hizentra-dosisgroepen bleven de elektrofysiologische parameters stabiel.

82 patiënten met CIDP van de PATH-studie hebben deelgenomen aan een multicentrische, open-label fase III-extensiestudie van 48 weken. De extensiestudie heeft de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn onderzocht van een onderhoudstherapie met Hizentra in twee doseringen: 0,2 g/kg lichaamsgewicht en 0,4 g/kg lichaamsgewicht. Omwille van de studieopzet kon eenzelfde patiënt beide doseringen krijgen tijdens de studie. 72 patiënten hebben tijdens de evaluatieperiode van de werkzaamheid een dosering van 0,4 g/kg gekregen en 73 een dosering van 0,2 g/kg. De gemiddelde duur van de evaluatieperiode van de werkzaamheid was 125,8 dagen (bereik: 1-330) in de 0,2 g/kg-groep en 196,1 dagen (bereik: 1-330) in de 0,4 g/kg lichaamsgewicht-groep. Bij de patiënten die de centrale PATH-studie zonder relaps hadden afgerond met een dosering van 0,4 g/kg lichaamsgewicht en aanvankelijk diezelfde dosering kregen in de extensiestudie, bedroeg het relapspercentage 5,6% (1/18 patiënten). In de totale groep van patiënten die 0,4 g/kg lichaamsgewicht kregen tijdens de extensiefase van de PATH-studie, bedroeg het relapspercentage 9,7% (7/72 patiënten). Bij de patiënten die de centrale PATH-studie zonder relaps hadden afgerond met een dosering van 0,2 g/kg lichaamsgewicht en aanvankelijk diezelfde dosering kregen in de extensiestudie, bedroeg het relapspercentage 50% (3/6 patiënten). In de totale groep van patiënten die 0,2 g/kg lichaamsgewicht kregen tijdens de extensiestudie, bedroeg het relapspercentage 47,9% (35/73 patiënten). Bij 67,9% van de patiënten (19/28 patiënten) die de PATH-studie hadden afgerond met één van beide doseringen, kon de dosering tijdens de extensiestudie worden verlaagd van 0,4 g/kg naar 0,2 g/kg lichaamsgewicht, zonder dat er een relaps optrad. Alle 9 patiënten die een relaps hadden ontwikkeld, herstelden binnen 4 weken na behandeling met de dosering van 0,4 g/kg lichaamsgewicht. De grijpkracht, de MRC-somscore en de R-ODS-centielscore bleven stabiel in vergelijking met de beginwaarde bij de patiënten die tijdens de extensiefase nooit een relaps hadden vertoond.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Hizentra werd vastgesteld bij pediatrische patiënten tussen 2 en 18 jaar. Hizentra werd geëvalueerd bij 68 pediatrische patiënten met PID tussen 2 en 12 jaar en bij 57 pediatrische patiënten tussen 12 en 18 jaar. Vergeleken met volwassen patiënten werden er geen verschillen gezien in de werkzaamheid en in de farmacokinetische en veiligheidsprofielen.
Er zijn geen specifieke doseringsaanpassingen voor pediatrische patiënten nodig om de gewenste serum IgG-concentraties te bereiken.
Tijdens onderzoek werden geen verschillen in de farmacodynamische eigenschappen gezien tussen volwassen en pediatrische patiënten met PID.

Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar.

Ouderen
Er werden geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid gezien tussen PID-patiënten ouder dan 65 jaar en PID-patiënten tussen 18 en 65 jaar. In de klinische studies werd Hizentra geëvalueerd bij 13 patiënten met PID, ouder dan 65 jaar.
Er werden geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid gezien tussen CIDP-patiënten ouder dan 65 jaar en CIDP-patiënten tussen 18 en 65 jaar. In de klinische studies met CIDP-patiënten werden 61 patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met Hizentra.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
Tijdens subcutane toediening van Hizentra worden de piekconcentraties in het serum bereikt na ongeveer 2 dagen.

Eliminatie
IgG en IgG-complexen worden afgebroken in cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

PID
Bij een klinisch fase III-onderzoek met Hizentra (n = 46), bereikten patiënten gedurende een periode van 29 weken constante dalspiegels (gemiddeld 8,1 g/l) als ze een gemiddelde wekelijkse dosis kregen toegediend van 0,06 tot 0,24 g/kg lichaamsgewicht.

Simulaties met empirische populatiefarmacokinetische modellen suggereerden dat vergelijkbare blootstellingsniveaus van IgG ($AUC_{0\text{-}14dagen}$, $C_{min\ 14dagen}$) kunnen worden verkregen als Hizentra om de twee weken subcutaan wordt toegediend, waarbij tweemaal de wekelijkse dosis wordt gebruikt tijdens de onderhoudstherapie.
Daarnaast suggereerden deze simulaties dat vergelijkbare serum IgG-dalconcentraties kunnen worden verkregen als de wekelijkse onderhoudsdosis van Hizentra in evenredige hoeveelheden, meer dan eens per week (bv. 2 maal per week, 3 maal per week, 5 maal per week of dagelijks), wordt toegediend.

Een simulatie van 2-3 gemiste dagelijkse doses had een mediane vermindering van het serum IgG-niveau van ≤ 4% tot gevolg in vergelijking met een consistente dagelijkse dosering. Door de gemiste doses te vervangen nadat de dagelijkse dosering werd hervat, werd het mediane concentratieprofiel binnen 2-3 dagen opnieuw bereikt. Als gemiste doses echter niet werden vervangen nadat de dosering werd hervat, duurde het tot 5-6 weken alvorens de IgG-dalconcentraties opnieuw werden gestabiliseerd.

Pediatrische patiënten
Er werden geen verschillen geobserveerd tussen de farmacokinetische eigenschappen van volwassen en pediatrische PID-studiepatiënten.
Ouderen
Er werden geen algemene verschillen in de farmacokinetische eigenschappen gezien tussen PID-patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten tussen 18 en 65 jaar.

CIDP
In de PATH-studie bereikten de proefpersonen (n = 172) dalwaarden die over een periode van 24 weken aanhielden wanneer ze wekelijkse doses van respectievelijk 0,2 g/kg lichaamsgewicht en 0,4 g/kg lichaamsgewicht toegediend kregen. De gemiddelde (SD) IgG-dalconcentratie na behandeling met Hizentra bedroeg in de groep met 0,4 g/kg lichaamsgewicht 20,4 (3,24) g/l en in de groep met 0,2 g/kg lichaamsgewicht 15,4 (3,06) g/l. Simulaties met populatie-farmacokinetische modellen in de PATH-studie wijzen erop dat een vergelijkbare IgG-blootstelling (Cmax, AUC0-14dagen, Cmin, 14 dagen) wordt bereikt als proefpersonen met CIDP om de twee weken de dubbele wekelijkse dosis van Hizentra toegediend krijgen. Deze simulaties duiden er tevens op dat dienovereenkomstig een vergelijkbare IgG-blootstelling wordt bereikt als de wekelijkse onderhoudsdosis van Hizentra wordt verdeeld over meerdere, frequentere doses (2- tot 7-maal per week) bij de patiëntenpopulatie met CIDP.

Pediatrische patiënten
Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar.

Ouderen
Er werden geen algehele verschillen in de farmacokinetische eigenschappen vastgesteld tussen CIDP-patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten tussen 18 en 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobuline is een normaal bestanddeel van het menselijk lichaam. L-proline is een fysiologisch, niet-essentieel aminozuur.

De veiligheid van Hizentra is onderzocht in verschillende preklinische onderzoeken, met speciale aandacht voor de hulpstof L-proline. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-proline
Polysorbaat 80
Water voor injectie
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden
Zodra een injectieflacon of de blisterverpakking van de voorgevulde spuit geopend is, moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C
Niet in de vriezer bewaren
De injectieflacon of de voorgevulde spuit in blisterverpakking bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons
5, 10 of 20 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) en 50 ml oplossing in een injectieflacon (type II glas), met een stop (halobutyl polymeer), een kapje (krimpaluminium) en een schijfje (plastic).

Verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20 injectieflacons:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Voorgevulde spuiten
5, 10, 20 of 50 ml oplossing in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinecopolymeer (COC)), verpakt in een blisterverpakking met een zuurstofabsorberende verpakking.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Verpakkingsgrootte van 10 voorgevulde spuiten:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml

Alcoholdoekjes, naalden en andere benodigdheden of apparatuur zijn niet aanwezig in de verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hizentra wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in injectieflacons of voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik. Hizentra moet zo snel mogelijk na het openen van de injectieflacon of de blisterverpakking van de voorgevulde spuit worden gebruikt/als infusie worden toegediend. Gebruik Hizentra niet als de injectieflacon of de blisterverpakking van de voorgevulde spuit open is of gebreken vertoont.

Het geneesmiddel moet voor gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing moet helder en lichtgeel of lichtbruin zijn.
Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten mogen niet gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel, afvalmateriaal en de zuurstofabsorberende verpakking dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons
EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Voorgevulde spuiten
EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018
EU/1/11/687/019
EU/1/11/687/020
EU/1/11/687/023

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2011
Datum van eerste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: http://www.ema.europa.eu/

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Zwitserland

of

CSL Behring (Australië) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN NAGEKOMEN WORDEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (injectieflacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie
humane normale immunoglobuline (SCIg)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat:
Humaan normaal immunoglobuline200 mg
IgG..... ≥ 98%
IgA..... ≤ 50 microgram

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-proline, polysorbaat 80, water voor injectie.
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 x 5 ml
1 x 10 ml
1 x 20 ml
1 x 50 ml
10 x 5 ml
10 x 10 ml
10 x 20 ml
10 x 50 ml
20 x 5 ml
20 x 10 ml
20 x 20 ml

Injectieflacon(s)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intravasculair injecteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/687/001 1 x 5 ml injectieflacon
EU/1/11/687/002 10 x 5 ml injectieflacons
EU/1/11/687/003 20 x 5 ml injectieflacons
EU/1/11/687/004 1 x 10 ml injectieflacon
EU/1/11/687/005 10 x 10 ml injectieflacons
EU/1/11/687/006 20 x 10 ml injectieflacons
EU/1/11/687/010 1 x 20 ml injectieflacon
EU/1/11/687/011 10 x 20 ml injectieflacons
EU/1/11/687/012 20 x 20 ml injectieflacons
EU/1/11/687/013 1 x 50 ml injectieflacon
EU/1/11/687/014 10 x 50 ml injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g
10 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde spuit
humane normale immunoglobuline (SCIg)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat:
Humaan normaal immunoglobuline200 mg
IgG..... ≥ 98%
IgA..... ≤ 50 microgram

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-proline, polysorbaat 80, water voor injectie.
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 x 5 ml
1 x 10 ml
1 x 20 ml
1 x 50 ml
10 x 5 ml
10 x 10 ml
10 x 20 ml

Voorgevulde spuit(en)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intravasculair injecteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in blisterverpakking bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml voorgevulde spuit
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml voorgevulde spuiten
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml voorgevulde spuit
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml voorgevulde spuiten
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml voorgevulde spuiten
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml voorgevulde spuiten
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g
10 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie
humane normale immunoglobuline (SCIg)
Alleen voor subcutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde spuit.
humane normale immunoglobuline (SCIg)
Alleen voor subcutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie
Humaan normaal immunoglobuline (SCIg = **S**ub**c**utaan **I**mmuno**g**lobuline)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of zorgverlener.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of zorgverlener.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Hizentra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hizentra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Hizentra
Hizentra behoort tot de geneesmiddelenklasse genaamd humane normale immunoglobulines. Immunoglobulines worden ook wel “antilichamen” genoemd en zijn bloedeiwitten die uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

Hoe Hizentra werkt
Hizentra bevat immunoglobulines die werden aangemaakt uit het bloed van gezonde mensen. Immunoglobulines worden door het immuunsysteem (afweersysteem) in het menselijk lichaam geproduceerd. Ze helpen uw lichaam infecties te bestrijden die door bacteriën en virussen veroorzaakt worden of bewaren de balans in uw immuunsysteem (wordt immunomodulatie genoemd).Het geneesmiddel werkt op dezelfde wijze als de immunoglobulines die van nature in uw bloed aanwezig zijn.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Vervangingstherapie
Hizentra wordt gebruikt om abnormaal lage concentraties immunoglobuline in uw bloed terug naar de normale waarden te brengen (vervangingstherapie). Het geneesmiddel wordt bij volwassenen en kinderen (0 – 18 jaar) gebruikt in de volgende situaties:

1. <u>Behandeling van patiënten met een aangeboren beperkt vermogen of onvermogen om immunoglobulines te produceren (primaire immunodeficiëntie). Dit omvat aandoeningen zoals:</u>
   - lage immunoglobulineconcentraties (hypogammaglobulinemie) of ontbreken van immunoglobulines (agammaglobulinemie) in het bloed
   - combinatie van lage concentraties immunoglobuline, frequente infecties en het onvermogen om adequate hoeveelheden antistoffen aan te maken na vaccinatie (algemene variabele immuundeficiëntie)
   - combinatie van lage concentraties of ontbreken van immunoglobulines en ontbrekende of niet-functionele immuuncellen (ernstige gecombineerde immuundeficiëntie)
   - gebrek aan bepaalde immunoglobuline G subklassen wat terugkerende infecties veroorzaakt.

2. Behandeling van patiënten met lage of disfunctionele immunoglobulinespiegels bij verworven aandoeningen (secundaire immunodeficiëntie) die ernstige of terugkerende infecties vertonen door een verzwakt immuunsysteem als gevolg van andere aandoeningen of behandelingen.

Immunomodulerende therapie bij CIDP-patiënten
Hizentra wordt ook gebruikt bij patiënten met chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), een vorm van auto-immuunziekte. CIDP wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de perifere zenuwen die spierzwakte veroorzaakt en/of een verdoofd gevoel met name in de armen en de benen. Men vermoedt dat de verdedigingsaanval van het lichaam dergelijke ontstekingen bevordert, en de immunoglobulines in Hizentra helpen de zenuwen tegen aanvallen te beschermen (immunomodulerende therapie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
Infundeer (toediening via een infuus) Hizentra **NIET**:
- ► als u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
  - ➔ Laat uw arts of zorgverlener vóór de behandeling weten indien u een van deze bestanddelen eerder niet goed verdragen heeft.
- ► als u aan hyperprolinemie lijdt (een genetische afwijking waardoor het bloed hoge concentraties van het aminozuur proline bevat).
- ► in een bloedvat.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
➔ Neem contact op met uw arts of zorgverlener voordat u dit middel gebruikt.

Het kan zijn dat u allergisch (overgevoelig) bent voor immunoglobulines zonder dit zelf te weten. Echte allergische reacties komen echter zelden voor. Ze kunnen ook voorkomen als u reeds vroeger humane immunoglobulines hebt gekregen en deze goed hebt verdragen. Het kan vooral gebeuren als u niet voldoende immunoglobuline type A (IgA) in uw bloed heb (IgA tekort).
➔ Laat uw arts of andere zorgverlener voorafgaand aan de behandeling weten indien u een type IgA immunoglobulinedeficiëntie hebt. Hizentra bevat restanten van IgA die een allergische reactie kunnen veroorzaken.
In deze zeldzame gevallen kunnen allergische reacties optreden zoals een plotse daling van de bloeddruk of shock (zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen).
➔ Als u dergelijke reacties waarneemt tijdens de infusie met Hizentra, stop dan de infusie en neem contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

➔ Vertel het aan uw arts als u in het verleden een hart- of vaatziekte heeft doorgemaakt of bloedstolsels heeft gehad, als uw bloed verdikt is, of als u enige tijd immobiel bent geweest. Deze zaken kunnen uw risico op een bloedstolsel na gebruik van Hizentra vergroten. Vertel ook aan uw arts welke geneesmiddelen u gebruikt, omdat sommige geneesmiddelen, zoals geneesmiddelen die het hormoon oestrogeen bevatten (bv. anticonceptiepillen), uw risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel kunnen vergroten. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u na de toediening van Hizentra klachten of symptomen ervaart als kortademigheid, pijn op de borst, pijn in of zwelling van een arm of been, zwakte of een doof gevoel aan één kant van uw lichaam.

➔ Breng uw arts op de hoogte als u na de toediening van Hizentra de volgende klachten en symptomen ervaart: ernstige hoofdpijn, nekstijfheid, duizeligheid, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken. Uw arts beslist of er nader onderzoek nodig is en of u met het gebruik van Hizentra moet doorgaan.

Uw medische zorgverlener zal potentiële complicaties vermijden door zich ervan te vergewissen:
- ► dat u niet gevoelig bent voor humaan normaal immunoglobuline.

De eerste keer dient het geneesmiddel langzaam te worden toegediend. De aanbevolen infusiesnelheid aangeduid in rubriek 3 “Hoe gebruikt u Hizentra”, moet nauwkeurig worden gehandhaafd.

► dat u onder zorgvuldig toezicht blijft voor alle symptomen tijdens de hele infusieperiode, vooral indien:
- u voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgt
- u bent overgeschakeld van een ander geneesmiddel
- er een lange tussenperiode (meer dan acht weken) is geweest sedert de eerste infusie.

In deze gevallen wordt aanbevolen dat u onder toezicht blijft tijdens de eerste infusie en gedurende 1 uur erna. Indien de bovenstaande punten niet op u van toepassing zijn, wordt aanbevolen dat u minstens 20 minuten na de toediening onder toezicht blijft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

➔ Gebruikt u naast Hizentra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of zorgverlener.

➔ U mag Hizentra niet mengen met andere geneesmiddelen.
Vertel de arts die u vaccineert voordat de vaccinatie plaatsvindt dat u behandeld wordt met Hizentra.

➔ Hizentra kan de werkzaamheid van bepaalde levende virusvaccins zoals vaccinaties tegen mazelen, rode hond, de bof en windpokken verminderen. Daarom moet u na toediening van dit geneesmiddel tot 3 maanden lang wachten om een vaccin met verzwakt levend virus toegediend te krijgen. In het geval van vaccinaties tegen mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

➔ Laat uw arts of andere zorgverlener weten dat u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Uw arts zal beslissen of u Hizentra mag krijgen tijdens uw zwangerschap of tijdens de borstvoeding.

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht met Hizentra bij zwangere vrouwen. Geneesmiddelen die immunoglobulines bevatten worden echter reeds jarenlang gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, en er werden geen schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de baby waargenomen.

Als u Hizentra krijgt toegediend gedurende de periode waarin u borstvoeding geeft, worden de antilichamen van dit geneesmiddel ook teruggevonden in de moedermelk. Dus worden ook uw bij uw baby beschermende antilichamen toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens de behandeling met Hizentra kunnen patiënten bijwerkingen zoals duizeligheid of misselijkheid ervaren. Die kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken beïnvloeden. Als u zulke bijwerkingen ervaart, mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken tot ze zijn verdwenen.

Hizentra bevat proline

U mag dit middel niet gebruiken als u hyperprolinemie hebt (zie ook onder 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?).Breng uw arts op de hoogte vóór de behandeling.

Andere belangrijke informatie over Hizentra

<u>Bloedonderzoeken</u>

Na toediening van Hizentra kunnen de resultaten van bepaalde bloedtesten (serologische testen) gedurende een bepaalde tijd niet betrouwbaar zijn.

➔ Vertel uw arts over uw behandeling met Hizentra voordat een bloedtest wordt afgenomen.

Informatie over waaruit Hizentra is vervaardigd
Hizentra wordt vervaardigd uit humaan bloedplasma (dit is het vloeibare deel van bloed). Als geneesmiddelen worden vervaardigd uit humaan bloed of plasma, zijn bepaalde maatregelen nodig om te voorkomen dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten:

- zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat risicogroepen met infecties uitgesloten worden *en*
- het testen van elke plasmadonatie en plasmapool op virussen/infecties.

Fabrikanten van deze geneesmiddelen lassen in het productieproces van bloed of plasma bepaalde stappen in voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op overdracht van infectueuze stoffen niet volledig worden uitgesloten als geneesmiddelen, gemaakt van humaan bloed of plasma, worden toegediend. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen of voor andere types van infectie.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor ingekapselde virussen zoals het humaan immuundeficiëntievirus (HIV, het aidsvirus), hepatitis B-virus en hepatitis C-virus (leverontsteking) en voor de niet-ingekapselde virussen hepatitis A en parvovirus B19.

➔ Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer u Hizentra krijgt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, om zo bij te houden welke partijen gebruikt zijn (zie rubriek 3 “Hoe gebruikt u Hizentra).

Hizentra bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon/voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering
Uw arts zal de juiste dosis berekenen, rekening houdend met uw gewicht en reactie op de behandeling. Wijzig de dosis of periode tussen doses niet zonder eerst uw arts te raadplegen. Spreek a.u.b. met uw arts als u denkt dat u Hizentra vaker of minder vaak toegediend zou moeten krijgen.
Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts als u denkt dat u een dosis heeft gemist.

Vervangingstherapie
Uw arts zal bepalen of u een oplaaddosis (voor volwassenen en kinderen) van minstens 1 tot 2,5 ml/kg lichaamsgewicht verdeeld over verschillende dagen nodig heeft. Hierna kunnen met herhaalde tussenperiodes onderhoudsdoses worden gegeven, van dagelijks tot eens per twee weken, tot een cumulatieve maanddosis van ongeveer 2 tot 4 ml/kg lichaamsgewicht. Het kan zijn dat uw arts de dosis moet aanpassen op basis van uw respons op de behandeling.

Immunomodulerende behandeling
Uw arts zal de behandeling met Hizentra starten 1 week na de laatste intraveneuze immunoglobuline-infusie. Hij zal wekelijks een dosis van 1,0 tot 2,0 ml/kg lichaamsgewicht onderhuids (subcutaan) toedienen. Uw arts zal uw wekelijkse dosis van Hizentra bepalen. De wekelijkse onderhoudsdoses kunnen worden verdeeld over kleinere doses en zo vaak als nodig worden toegediend in de loop van de week. Bij toediening om de twee weken zal uw arts de wekelijkse dosis van Hizentra verdubbelen. Uw gezondheidswerker kan de dosis aanpassen naargelang uw respons op de behandeling.

Wijze van toediening en toedieningsweg
De thuisbehandeling zal worden gestart door een medische zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP met SCIg en de begeleiding van patiënten voor thuisbehandeling.

Men zal u het volgende aanleren:

- aseptische infusietechnieken
- het bijhouden van een behandelingsdagboek en
- maatregelen die genomen moeten worden bij ernstige bijwerkingen.

Infusieplaats(en)

- Dien Hizentra enkel onderhuids toe.
- Hizentra kan via infusie worden toegediend op plaatsen als de buik, de dij, bovenarm en zijkant van de heup. Als grote doses (> 50 ml) worden gegeven, probeer deze toe te dienen op verschillende plaatsen.
- U kunt tegelijkertijd gebruik maken van een onbeperkt aantal injectieplaatsen. De injectieplaatsen moeten minstens 5 cm van elkaar verwijderd zijn.
- Als u een hulpmiddel gebruikt voor de infusie (bv. een spuitpomp), kunnen meerdere hulpmiddelen voor infusie tegelijkertijd gebruikt worden.
- Als u het middel toedient via een injectiespuit waarvan u de zuiger manueel indrukt, mag u slechts één infusieplaats per spuit gebruiken. Als u een extra spuit Hizentra moet toedienen, moet u dat doen met een nieuwe steriele injectienaald en op een andere injectieplaats.
- Het volume van via infusie toegediend product kan variëren afhankelijk van de injectieplaats.

Infusiesnelheid

Uw arts zal op basis van uw individuele dosis, toedieningsfrequentie en hoe goed u het product verdraagt, bepalen wat voor u de juiste infusiemethode en -snelheid zijn.

Infusie via een hulpmiddel:
De aanbevolen infusiesnelheid bij aanvang van de behandeling is tot 20 ml/uur/injectieplaats. Indien goed verdragen, kan de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd tot 35 ml/uur/injectieplaats voor de volgende twee infusies. Daarna kan de infusiesnelheid verder verhoogd worden afhankelijk van uw verdraagbaarheid.

Infusie waarbij u de zuiger manueel indrukt:
De maximale aanbevolen infusiesnelheid bij het begin bedraagt 0,5 ml/min/plaats (30 ml/uur/plaats). Als die goed wordt verdragen, mag de infusiesnelheid worden verhoogd naar maximaal 2,0 ml/min/plaats (120 ml/uur/plaats) voor de volgende infusies. Daarna kan de infusiesnelheid verder verhoogd worden afhankelijk van hoe goed u het middel verdraagt.

Instructies voor gebruik

Volg de onderstaande stappen en gebruik een aseptische techniek (techniek waarbij het middel niet besmet kan raken en steriel blijft) om Hizentra toe te dienen.	
1	**Reinig het oppervlak** Reinig een tafel of een ander vlak oppervlak grondig met een antiseptisch doekje.
2	**Leg het materiaal klaar** Leg Hizentra en het andere benodigde materiaal voor de infusie klaar op een schoon, vlak oppervlak.
3	**Was uw handen grondig en droog ze af.**
4	**Controleer de injectieflacons** Inspecteer Hizentra op vaste deeltjes in de oplossing of verkleuring en controleer de uiterste houdbaarheidsdatum vóór toediening van Hizentra. Gebruik geen troebele oplossing of oplossing die vaste deeltjes bevat. Een oplossing die is bevroren is geweest, mag u niet gebruiken. Dien de oplossing toe als deze op kamer- of lichaamstemperatuur is. Als een flacon geopend is, moet u de oplossing onmiddellijk gebruiken.

5	**Klaarmaken van Hizentra voor infusie** ***Reinig de stop van de injectieflacon*** – Verwijder de beschermende dop van de injectieflacon zodat het middelste gedeelte van de rubber stop bloot komt te liggen. Reinig de stop met een alcoholdoekje of een product voor ontsmetting en laat drogen. ***Breng Hizentra in de spuit voor infusie*** – Bevestig een overbrengsysteem of naald op een steriele spuit met een aseptische techniek. Bij gebruik van een overbrengsysteem (aanpriknaald met ontluchting) moet u de instructies van de fabrikant van het systeem volgen. Bij gebruik van een naald trekt u de zuiger terug om een hoeveelheid lucht in de spuit te trekken gelijk aan de hoeveelheid Hizentra die moet worden opgezogen. Steek daarna de naald in het midden van de stop van de injectieflacon. Om schuimvorming te voorkomen, moet u de lucht in de luchtruimte van de injectieflacon spuiten (en niet in de vloeistof). Trek tot slot het gewenste volume Hizentra op. Als u meerdere injectieflacons moet gebruiken om de gewenste dosis te verkrijgen, moet u deze stap herhalen.
6	**Maak de infuuslijn klaar** Bevestig de infuuslijn of een naald op de spuit. Vul de lijn voor om alle resterende lucht te verwijderen.
7	**Voorbereiding van de infusieplaats(en)** **Kies de infusieplaats(en) –** Het aantal en de plaats van de infusieplaatsen hangen af van het volume van de totale dosis. De infusieplaatsen moeten minstens 5 cm uit elkaar liggen. U mag een onbeperkt aantal plaatsen tegelijk gebruiken. **Reinig de infusieplaats(en)** met een ontsmettend product voor de huid. Laat elke plaats drogen voor u doorgaat.
8	**Inbrengen van de naald** Neem de huid vast tussen 2 vingers en steek de naald in het onderhuidse weefsel. **Bevestig de naald op de huid** – Gebruik zo nodig gaas en kleefpleister of een transparant verband om de naald op zijn plaats te houden.
9	**Dien Hizentra toe** Start de infusie. Als u een infuuspomp gebruikt, moet u de richtlijnen van de fabrikant volgen.
10	**Noteer de infusie** Noteer de volgende gegevens in uw behandelingsdagboek: • de datum van toediening, • het partijnummer van het geneesmiddel en • de via infusie toegediende hoeveelheid, de snelheid van infusie, het aantal en de ligging van de infusieplaatsen.

11	**Opruimen** Gooi niet-gebruikt product en het materiaal dat voor toediening is gebruikt, na de toediening weg overeenkomstig de plaatselijke vereisten.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, neemt u contact op met uw arts of zorgverlener.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u denkt dat u te veel Hizentra hebt genomen of een dosis hebt gemist, spreek hierover dan zo snel mogelijk met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u denkt dat u een dosis hebt overgeslagen, spreek zo snel mogelijk met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

► In geïsoleerde gevallen kunt u allergisch (overgevoelig) zijn voor immunoglobulines en allergische reacties zoals een plotse daling van de bloeddruk of shock kunnen het gevolg zijn (bv. u kunt een licht gevoel in het hoofd krijgen, duizelig worden, flauwvallen bij rechtop staan, koude handen en voeten krijgen, een abnormale hartslag of pijn op de borst gewaarworden, of wazig zien).

► In geïsoleerde gevallen kunt u last hebben van pijn in en/of zwelling van een arm of een been met een warm gevoel in het aangedane gebied, verkleuring van een arm of been, onverklaarde kortademigheid, pijn op de borst of ongemak wat verergert bij diep ademen, onverklaarde snelle hartslag, doof gevoel of zwakte aan één kant van het lichaam, plotselinge verwardheid, of problemen met praten of begrijpen. Dit kunnen verschijnselen van een bloedstolsel zijn.

► In geïsoleerde gevallen kunt u last krijgen van hevige hoofdpijn met misselijkheid, braken, stijve nek, koorts en gevoeligheid voor licht. Dit kunnen verschijnselen van AMS (syndroom van aseptische meningitis) zijn. Dit is een tijdelijke, omkeerbare, niet-infectieuze ontsteking van de vliezen rondom de hersenen en het ruggenmerg.

➔ Als u dergelijke reacties waarneemt tijdens de infusie van Hizentra, stop dan de infusie en ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Raadpleeg ook rubriek 2 van deze bijsluiter over het risico op allergische reacties, bloedstolsels en AMS.

Bijwerkingen die waargenomen werden in gecontroleerde klinische studies worden vermeld in volgorde van afnemende frequentie. Van de bijwerkingen die waargenomen werden na het in de handel brengen van het middel is de frequentie niet bekend:

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak voor** (bij meer dan 1 op 10 patiënten):
- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Reacties op de plaats van infusie

De volgende bijwerkingen komen **vaak voor** (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten):
- Duizeligheid
- Migraine
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Diarree

- Buikpijn
- Ziek gevoel (misselijkheid)
- Braken
- Jeuk (pruritus)
- Netelroos (urticaria)
- Pijn gerelateerd aan spieren en botten (musculoskeletale pijn)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Koorts
- Vermoeidheid waaronder algeheel slecht gevoel (malaise)
- Pijn op de borst
- Griepachtige verschijnselen
- Pijn

De volgende bijwerkingen komen **niet vaak voor** (bij 1 tot 10 op de 1.000 patiënten):
- Overgevoeligheid
- Onwillekeurige schokkende bewegingen van een of meer lichaamsdelen (beven, waaronder psychomotorische hyperactiviteit)
- Versnelde hartslag (tachycardie)
- Blozen
- Spierkrampen
- Spierzwakte
- Rillingen, waaronder lage lichaamstemperatuur
- Abnormale resultaten van bloedtesten die kunnen duiden op een verstoorde lever- en nierfunctie

In uitzonderlijke gevallen kan er een zweer of een brandend gevoel op de plaats van de infusie optreden.

U kunt mogelijke bijwerkingen verminderen als u Hizentra met een lage infusiesnelheid toedient.

Dit soort bijwerkingen kunnen zich voordoen zelfs als u voordien reeds humane immunoglobulines hebt gekregen en deze goed hebt verdragen.

Raadpleeg ook rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?' voor aanvullende gegevens over omstandigheden die het risico van een bijwerking vergroten.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP.
- Gebruik/infundeer dit middel zo snel mogelijk na het openen van de injectieflacon. Gebruik Hizentra niet als de injectieflacon open is of gebreken vertoont.
- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon bewaren in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw zorgverlener wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is humaan normaal immunoglobuline. Eén ml bevat 200 mg humaan normaal immunoglobuline, waarvan minstens 98% immunoglobuline G (IgG) is.
  Geschatte verdeling van de IgG-subklassen:
  IgG1 69 %
  IgG2 26 %
  IgG3 3 %
  IgG4 2 %
  Dit geneesmiddel bevat sporen van IgA (niet meer dan 50 microgram/ml)

- De **andere stoffen** (hulpstoffen) in dit middel zijn L-proline, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet Hizentra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Hizentra is een oplossing voor onderhuidse injectie (200 mg/ml). De kleur kan variëren van lichtgeel tot lichtbruin.
Hizentra is verkrijgbaar in injectieflacons van 5, 10, 20 of 50 ml.
Hizentra is ook verkrijgbaar in voorgevulde spuiten van 5, 10, 20 ml en 50 ml.

Verpakkingsgroottes
Verpakkingen met 1, 10 of 20 injectieflacons

Hizentra is ook verkrijgbaar in verpakkingen van 1 (voor 5, 10, 20, 50 ml) of 10 (voor 5, 10, 20 ml) voorgevulde spuiten.
Let op: in de verpakking worden geen alcoholdoekjes, naalden en andere benodigdheden of apparatuur meegeleverd.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o
Tel: +385 1 5588297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija
MediSanus d.o.o.NEOX s.r.o. – podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde spuit
Humaan normaal immunoglobuline (SCIg = **S**ub**c**utaan **I**mmuno**g**lobuline)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of zorgverlener.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of zorgverlener.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Hizentra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hizentra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Hizentra
Hizentra behoort tot de geneesmiddelenklasse genaamd humane normale immunoglobulines. Immunoglobulines worden ook wel “antilichamen” genoemd en zijn bloedeiwitten die uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

Hoe Hizentra werkt
Hizentra bevat immunoglobulines die werden aangemaakt uit het bloed van gezonde mensen. Immunoglobulines worden door het immuunsysteem (afweersysteem) in het menselijk lichaam geproduceerd. Ze helpen uw lichaam infecties te bestrijden die door bacteriën en virussen veroorzaakt worden of bewaren de balans in uw immuunsysteem (wordt immunomodulatie genoemd). Het geneesmiddel werkt op dezelfde wijze als de immunoglobulines die van nature in uw bloed aanwezig zijn.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Vervangingstherapie
Hizentra wordt gebruikt om abnormaal lage concentraties immunoglobuline in uw bloed terug naar de normale waarden te brengen (vervangingstherapie). Het geneesmiddel wordt bij volwassenen en kinderen (0 – 18 jaar) gebruikt in de volgende situaties:

1. <u>Behandeling van patiënten met een aangeboren beperkt vermogen of onvermogen om immunoglobulines te produceren (primaire immunodeficiëntie). Dit omvat aandoeningen zoals:</u>
   - lage immunoglobulineconcentraties (hypogammaglobulinemie) of ontbreken van immunoglobulines (agammaglobulinemie) in het bloed
   - combinatie van lage concentraties immunoglobuline, frequente infecties en het onvermogen om adequate hoeveelheden antistoffen aan te maken na vaccinatie (algemene variabele immuundeficiëntie)
   - combinatie van lage concentraties of ontbreken van immunoglobulines en ontbrekende of niet-functionele immuuncellen (ernstige gecombineerde immuundeficiëntie)
   - gebrek aan bepaalde immunoglobuline G subklassen wat terugkerende infecties veroorzaakt.

2. Behandeling van patiënten met lage of disfunctionele immunoglobulinespiegels bij verworven aandoeningen (secundaire immunodeficiëntie) die ernstige of terugkerende infecties vertonen door een verzwakt immuunsysteem als gevolg van andere aandoeningen of behandelingen.

Immunomodulerende therapie bij CIDP-patiënten
Hizentra wordt ook gebruikt bij patiënten met chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), een vorm van auto-immuunziekte. CIDP wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de perifere zenuwen die spierzwakte veroorzaakt en/of een verdoofd gevoel met name in de armen en de benen. Men vermoedt dat de verdedigingsaanval van het lichaam dergelijke ontstekingen bevordert, en de immunoglobulines in Hizentra helpen de zenuwen tegen aanvallen te beschermen (immunomodulerende therapie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
Infundeer (toediening in de vorm van een infusie) Hizentra **NIET**:
- ► als u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
  - ➔ Laat uw arts of zorgverlener vóór de behandeling weten indien u een van deze bestanddelen eerder niet goed verdragen heeft.
- ► als u aan hyperprolinemie lijdt (een genetische afwijking waardoor het bloed hoge concentraties van het aminozuur proline bevat).
- ► in een bloedvat.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
➔ Neem contact op met uw arts of zorgverlener voordat u dit middel gebruikt.

Het kan zijn dat u allergisch (overgevoelig) bent voor immunoglobulines zonder dit zelf te weten. Echte allergische reacties komen echter zelden voor. Ze kunnen ook voorkomen als u reeds vroeger humane immunoglobulines hebt gekregen en deze goed hebt verdragen. Het kan vooral gebeuren als u niet voldoende immunoglobuline type A (IgA) in uw bloed heb (IgA tekort).
➔ Laat uw arts of andere zorgverlener voorafgaand aan de behandeling weten indien u een type IgA immunoglobulinedeficiëntie hebt. Hizentra bevat restanten van IgA die een allergische reactie kunnen veroorzaken.
In deze zeldzame gevallen kunnen allergische reacties optreden zoals een plotse daling van de bloeddruk of shock (zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen).
➔ Als u dergelijke reacties waarneemt tijdens de infusie met Hizentra, stop dan de infusie en neem contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

➔ Vertel het aan uw arts als u in het verleden een hart- of vaatziekte heeft doorgemaakt of bloedstolsels heeft gehad, als uw bloed verdikt is, of als u enige tijd immobiel bent geweest. Deze zaken kunnen uw risico op een bloedstolsel na gebruik van Hizentra vergroten. Vertel ook aan uw arts welke geneesmiddelen u gebruikt, omdat sommige geneesmiddelen, zoals geneesmiddelen die het hormoon oestrogeen bevatten (bv. anticonceptiepillen), uw risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel kunnen vergroten. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u na de toediening van Hizentra klachten of symptomen ervaart als kortademigheid, pijn op de borst, pijn in of zwelling van een arm of been, zwakte of een doof gevoel aan één kant van uw lichaam.

➔ Breng uw arts op de hoogte als u na de toediening van Hizentra de volgende klachten en symptomen ervaart: ernstige hoofdpijn, nekstijfheid, duizeligheid, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken. Uw arts beslist of er nader onderzoek nodig is en of u met het gebruik van Hizentra moet doorgaan.

Uw medische zorgverlener zal potentiële complicaties vermijden door zich ervan te vergewissen:
- ► dat u niet gevoelig bent voor humaan normaal immunoglobuline.

De eerste keer dient het geneesmiddel langzaam te worden toegediend. De aanbevolen infusiesnelheid aangeduid in rubriek 3 “Hoe gebruikt u Hizentra”, moet nauwkeurig worden gehandhaafd.

► dat u onder zorgvuldig toezicht blijft voor alle symptomen tijdens de hele infusieperiode, vooral indien:
- u voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgt
- u bent overgeschakeld van een ander geneesmiddel
- er een lange tussenperiode (meer dan acht weken) is geweest sedert de eerste infusie.

In deze gevallen wordt aanbevolen dat u onder toezicht blijft tijdens de eerste infusie en gedurende 1 uur erna. Indien de bovenstaande punten niet op u van toepassing zijn, wordt aanbevolen dat u minstens 20 minuten na de toediening onder toezicht blijft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

➔ Gebruikt u naast Hizentra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of zorgverlener.

➔ U mag Hizentra niet mengen met andere geneesmiddelen.
Vertel de arts die u vaccineert voordat de vaccinatie plaatsvindt dat u behandeld wordt met Hizentra.

➔ Hizentra kan de werkzaamheid van bepaalde levende virusvaccins zoals vaccinaties tegen mazelen, rode hond, de bof en windpokken verminderen. Daarom moet u na toediening van dit geneesmiddel tot 3 maanden lang wachten om een vaccin met verzwakt levend virus toegediend te krijgen. In het geval van vaccinaties tegen mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

➔ Laat uw arts of andere zorgverlener weten dat u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Uw arts zal beslissen of u Hizentra mag krijgen tijdens uw zwangerschap of tijdens de borstvoeding.

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht met Hizentra bij zwangere vrouwen. Geneesmiddelen die immunoglobulines bevatten worden echter reeds jarenlang gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, en er werden geen schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de baby waargenomen.

Als u Hizentra krijgt toegediend gedurende de periode waarin u borstvoeding geeft, worden de antilichamen van dit geneesmiddel ook teruggevonden in de moedermelk. Dus worden ook uw bij uw baby beschermende antilichamen toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens de behandeling met Hizentra kunnen patiënten bijwerkingen zoals duizeligheid of misselijkheid ervaren. Die kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken beïnvloeden. Als u zulke bijwerkingen ervaart, mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken tot ze zijn verdwenen.

Hizentra bevat proline

U mag dit middel niet gebruiken als u hyperprolinemie hebt (zie ook onder 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?).Breng uw arts op de hoogte vóór de behandeling.

Andere belangrijke informatie over Hizentra

<u>Bloedonderzoeken</u>

Na toediening van Hizentra kunnen de resultaten van bepaalde bloedtesten (serologische testen) gedurende een bepaalde tijd niet betrouwbaar zijn.

➔ Vertel uw arts over uw behandeling met Hizentra voordat een bloedtest wordt afgenomen.

Informatie over waaruit Hizentra is vervaardigd
Hizentra wordt vervaardigd uit humaan bloedplasma (dit is het vloeibare deel van bloed). Als geneesmiddelen worden vervaardigd uit humaan bloed of plasma, zijn bepaalde maatregelen nodig om te voorkomen dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten:

- zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat risicogroepen met infecties uitgesloten worden *en*
- het testen van elke plasmadonatie en plasmapool op virussen/infecties.

Fabrikanten van deze geneesmiddelen lassen in het productieproces van bloed of plasma bepaalde stappen in voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op overdracht van infectueuze stoffen niet volledig worden uitgesloten als geneesmiddelen, gemaakt van humaan bloed of plasma, worden toegediend. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen of voor andere types van infectie.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor ingekapselde virussen zoals het humaan immuundeficiëntievirus (HIV, het aidsvirus), hepatitis B-virus en hepatitis C-virus (leverontsteking) en voor de niet-ingekapselde virussen hepatitis A en parvovirus B19.

➔ Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer u Hizentra krijgt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, om zo bij te houden welke partijen gebruikt zijn (zie rubriek 3 “Hoe gebruikt u Hizentra).

Hizentra bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon/voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering
Uw arts zal de juiste dosis berekenen, rekening houdend met uw gewicht en reactie op de behandeling.

Wijzig de dosis of periode tussen doses niet zonder eerst uw arts te raadplegen. Spreek a.u.b. met uw arts als u denkt dat u Hizentra vaker of minder vaak toegediend zou moeten krijgen.
Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts als u denkt dat u een dosis heeft gemist.

Vervangingstherapie
Uw arts zal bepalen of u een oplaaddosis (voor volwassenen en kinderen) van minstens 1 tot 2,5 ml/kg lichaamsgewicht verdeeld over verschillende dagen nodig heeft. Hierna kunnen met herhaalde tussenperiodes onderhoudsdoses worden gegeven, van dagelijks tot eens per twee weken, tot een cumulatieve maanddosis van ongeveer 2 tot 4 ml/kg lichaamsgewicht. Het kan zijn dat uw arts de dosis moet aanpassen op basis van uw respons op de behandeling.

Immunomodulerende behandeling
Uw arts zal de behandeling met Hizentra starten 1 week na de laatste intraveneuze immunoglobuline-infusie. Hij zal wekelijks een dosis van 1,0 tot 2,0 ml/kg lichaamsgewicht onderhuids (subcutaan) toedienen. Uw arts zal uw wekelijkse dosis van Hizentra bepalen. De wekelijkse onderhoudsdoses kunnen worden verdeeld over kleinere doses en zo vaak als nodig worden toegediend in de loop van de week. Bij toediening om de twee weken zal uw arts de wekelijkse dosis van Hizentra verdubbelen. Uw gezondheidswerker kan de dosis aanpassen naargelang uw respons op de behandeling.

Wijze van toediening en toedieningsweg
De thuisbehandeling zal worden gestart door een medische zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP met SCIg en de begeleiding van patiënten voor thuisbehandeling.

Men zal u het volgende aanleren:

- aseptische infusietechnieken
- het bijhouden van een behandelingsdagboek en
- maatregelen die genomen moeten worden bij ernstige bijwerkingen.

Infusieplaats(en)

- Dien Hizentra enkel onderhuids toe.
- Hizentra kan via infusie worden toegediend op plaatsen als de buik, de dij, bovenarm en zijkant van de heup. Als grote doses (> 50 ml) worden gegeven, probeer deze toe te dienen op verschillende plaatsen.
- U kunt tegelijkertijd gebruik maken van een onbeperkt aantal injectieplaatsen. De injectieplaatsen moeten minstens 5 cm van elkaar verwijderd zijn.
- Als u een hulpmiddel gebruikt voor de infusie (bv. een spuitpomp), kunnen meerdere hulpmiddelen voor infusie tegelijkertijd gebruikt worden.
- Als u het middel toedient via een injectiespuit waarvan u de zuiger manueel indrukt, mag u slechts één infusieplaats per spuit gebruiken. Als u een extra spuit Hizentra moet toedienen, moet u dat doen met een nieuwe steriele injectienaald en op een andere injectieplaats.
- Het volume van via infusie toegediend product kan variëren afhankelijk van de injectieplaats.

Infuussnelheid

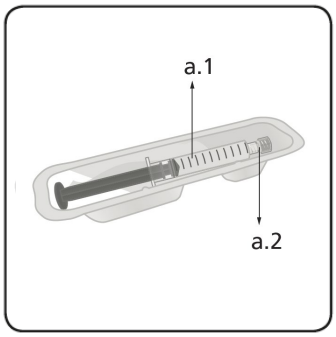
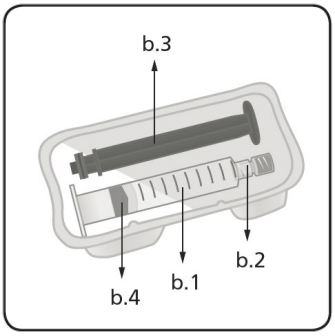
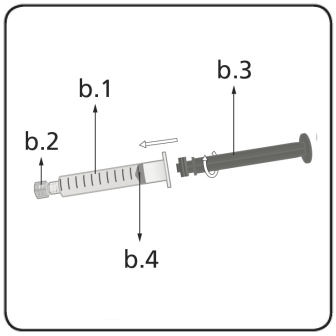
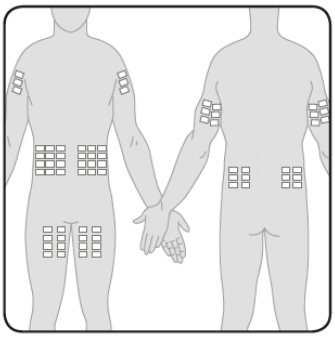
Uw arts zal op basis van uw individuele dosis, toedieningsfrequentie en hoe goed u het product verdraagt, bepalen wat voor u de juiste infusiemethode en -snelheid zijn.

Infusie via een hulpmiddel:
De aanbevolen infusiesnelheid bij aanvang van de behandeling is tot 20 ml/uur/injectieplaats. Indien goed verdragen, kan de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd tot 35 ml/uur/injectieplaats voor de volgende twee infusies. Daarna kan de infusiesnelheid verder verhoogd worden afhankelijk van uw verdraagbaarheid.

Infusie waarbij u de zuiger manueel indrukt:
De maximale aanbevolen infusiesnelheid bij het begin bedraagt 0,5 ml/min./plaats (30 ml/uur/plaats). Als die goed wordt verdragen, mag de infusiesnelheid worden verhoogd naar maximaal 2,0 ml/min./plaats (120 ml/uur/plaats) voor de volgende infusies. Daarna kan de infusiesnelheid verder verhoogd worden afhankelijk van hoe goed u het middel verdraagt.

Instructies voor gebruik

Volg de onderstaande stappen en gebruik een aseptische techniek (techniek waarbij het middel niet besmet kan raken en steriel blijft) om Hizentra toe te dienen.	
1	**Reinig het oppervlak** Reinig een tafel of een ander vlak oppervlak grondig met een antiseptisch doekje.
2	**Leg het materiaal klaar** Leg Hizentra en het andere benodigde materiaal voor de infusie klaar op een schoon, vlak oppervlak.
3	**Was uw handen grondig en droog ze af.**
4	**Controleer de voorgevulde spuiten in de blisterverpakking.** Inspecteer Hizentra op vaste deeltjes in de oplossing of verkleuring en controleer de uiterste houdbaarheidsdatum vóór toediening van Hizentra. Gebruik geen troebele oplossing of oplossing die vaste deeltjes bevat. Een oplossing die bevroren is geweest, mag u niet gebruiken. Dien de oplossing toe als deze op kamer- of lichaamstemperatuur is. Als de blisterverpakking van een voorgevulde spuit is geopend, moet u de oplossing onmiddellijk gebruiken. Gooi de zuurstofabsorberende verpakking weg (deze vindt u onder de spuit).

5	**Klaarmaken van Hizentra voor infusie** De voorgevulde spuiten van 5 ml, 10 ml, 20 ml en 50 ml worden klaar voor gebruik geleverd. De 5 ml en 10 ml voorgevulde spuiten (a.1) zijn volledig gemonteerd.  Draai voor de 20 ml en 50 ml voorgevulde spuit (b.1), voor gebruik de zuiger (b.3) op de voorgevulde spuit met de binnendraad (b.4).  Alle voorgevulde spuiten hebben een standaard “luer lock” (a.2 en b.2). Dit is een schroefaansluiting aan het uiteinde van de spuit die zorgt voor een lekvrije afdichting.  Als u een spuitpomp gebruikt, kunnen de Hizentra voorgevulde spuiten direct op de spuitpomp worden aangesloten indien de grootte van de spuit geschikt is voor de pomp. Als de voorgevulde spuit direct op de pomp kan worden geplaatst, gaat u verder naar stap 6. Als de Hizentra voorgevulde spuit niet op de pomp past, kan de inhoud van de voorgevulde spuit worden overgeheveld in een spuit die wel op de pomp past.
6	**Maak de infuuslijn klaar** Bevestig de infuuslijn of een naald op de spuit. Vul de lijn om alle resterende lucht te verwijderen.
7	**Voorbereiding van de infusieplaats(en)** **Kies de injectieplaats(en) -** Het aantal en de plaats van de infusieplaatsen hangen af van het volume van de totale dosis. De infusieplaatsen moeten minstens 5 cm uit elkaar liggen. U mag een onbeperkt aantal plaatsen tegelijk gebruiken.  **Reinig de infusieplaats(en)** met een ontsmettend product voor de huid. Laat elke plaats drogen voor u doorgaat.

8	**Inbrengen van de naald** Neem de huid vast tussen 2 vingers en steek de naald in het onderhuidse weefsel. **Bevestig de naald op de huid** - Gebruik zo nodig gaas en kleefpleister of een transparant verband om de naald op zijn plaats te houden.
9	**Dien Hizentra toe** Start de infusie. Als u een infuuspomp gebruikt, moet u de richtlijnen van de fabrikant volgen.
10	**Noteer de infusie** Noteer de volgende gegevens in uw behandelingsdagboek: • de datum van toediening, • het partijnummer van het geneesmiddel en • de via infusie toegediende hoeveelheid, de snelheid van infusie, het aantal en de ligging van de infusieplaatsen.
11	**Opruimen** Gooi niet-gebruikt product en het materiaal dat voor toediening is gebruikt na de toediening weg, samen met de zuurstofabsorberende verpakking, overeenkomstig de plaatselijke vereisten.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, neemt u contact op met uw arts of zorgverlener.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u denkt dat u te veel Hizentra hebt genomen of een dosis hebt gemist, spreek hierover dan zo snel mogelijk met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u denkt dat u een dosis hebt overgeslagen, spreek zo snel mogelijk met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

► In geïsoleerde gevallen kunt u allergisch (overgevoelig) zijn voor immunoglobulines en allergische reacties zoals een plotse daling van de bloeddruk of shock kunnen het gevolg zijn (bv. u kunt een licht gevoel in het hoofd krijgen, duizelig worden, flauwvallen bij rechtop staan, koude handen en voeten krijgen, een abnormale hartslag of pijn op de borst gewaarworden, of wazig zien).

► In geïsoleerde gevallen kunt u last hebben van pijn in en/of zwelling van een arm of een been met een warm gevoel in het aangedane gebied, verkleuring van een arm of been, onverklaarde kortademigheid, pijn op de borst of ongemak wat verergert bij diep ademen, onverklaarde snelle hartslag, doof gevoel of zwakte aan één kant van het lichaam, plotselinge verwardheid, of problemen met praten of begrijpen. Dit kunnen verschijnselen van een bloedstolsel zijn.

► In geïsoleerde gevallen kunt u last krijgen van hevige hoofdpijn met misselijkheid, braken, stijve nek, koorts en gevoeligheid voor licht. Dit kunnen verschijnselen van AMS (syndroom van aseptische meningitis) zijn. Dit is een tijdelijke, omkeerbare, niet-infectieuze ontsteking van de vliezen rondom de hersenen en het ruggenmerg.

➔ Als u dergelijke reacties waarneemt tijdens de infusie van Hizentra, stop dan de infusie en ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Raadpleeg ook rubriek 2 van deze bijsluiter over het risico op allergische reacties, bloedstolsels en AMS.

Bijwerkingen die waargenomen werden in gecontroleerde klinische studies worden vermeld in volgorde van afnemende frequentie. Van de bijwerkingen die waargenomen werden na het in de handel brengen van het middel is de frequentie niet bekend:

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak voor** (bij meer dan 1 op 10 patiënten):
- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Reacties op de plaats van infusie

De volgende bijwerkingen komen **vaak voor** (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten):
- Duizeligheid
- Migraine
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Diarree
- Buikpijn
- Ziek gevoel (misselijkheid)
- Braken
- Jeuk (pruritus)
- Huidreacties zoals blaarvorming (urticaria)
- Pijn gerelateerd aan spieren en botten (musculoskeletale pijn)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Koorts
- Vermoeidheid waaronder algeheel slecht gevoel (malaise)
- Pijn op de borst
- Griepachtige verschijnselen
- Pijn

De volgende bijwerkingen komen **niet vaak voor** (bij 1 tot 10 op de 1.000 patiënten):
- Overgevoeligheid
- Onwillekeurige schokkende bewegingen van een of meer lichaamsdelen (beven, waaronder psychomotorische hyperactiviteit)
- Versnelde hartslag (tachycardie)
- Blozen
- Spierkrampen
- Spierzwakte
- Rillingen, waaronder lage lichaamstemperatuur
- Abnormale resultaten van bloedtesten die kunnen duiden op een verstoorde lever- en nierfunctie

In uitzonderlijke gevallen kan er een zweer of een brandend gevoel op de plaats van de infusie optreden.

U kunt mogelijke bijwerkingen verminderen als u Hizentra met een lage infusiesnelheid toedient.

Dit soort bijwerkingen kunnen zich voordoen zelfs als u voordien reeds humane immunoglobulines hebt gekregen en deze goed hebt verdragen.

Raadpleeg ook rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?' voor aanvullende gegevens over omstandigheden die het risico van een bijwerking vergroten.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de voorgevulde spuit na EXP.
- Gebruik/infundeer dit middel zo snel mogelijk na het openen van de blisterverpakking van de voorgevulde spuit. Gebruik Hizentra niet als de blisterverpakking van de voorgevulde spuit open is of gebreken vertoont.
- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- De voorgevulde spuit in blisterverpakking bewaren in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw zorgverlener wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is humaan normaal immunoglobuline. Eén ml bevat 200 mg humaan normaal immunoglobuline, waarvan minstens 98% immunoglobuline G (IgG) is.
  Geschatte verdeling van de IgG-subklassen:

IgG1	69 %
IgG2	26 %
IgG3	3 %
IgG4	2 %

  Dit geneesmiddel bevat sporen van IgA (niet meer dan 50 microgram/ml)

- De **andere stoffen** (hulpstoffen) in dit middel zijn L-proline, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet Hizentra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Hizentra is een oplossing voor onderhuidse injectie (200 mg/ml). De kleur kan variëren van lichtgeel tot lichtbruin.
Hizentra is verkrijgbaar in voorgevulde spuiten van 5, 10, 20 en 50 ml. Elke voorgevulde spuit is verpakt in een blisterverpakking die een zuurstofabsorberende verpakking bevat ter bescherming tegen verkleuring. Gooi de zuurstofabsorberende verpakking weg.

Hizentra is ook verkrijgbaar in injectieflacons van 5, 10, 20 of 50 ml.

Verpakkingsgroottes
Verpakkingen met 1 (voor 5, 10, 20, 50 ml) of 10 (voor 5, 10, 20 ml) voorgevulde spuiten.
Hizentra is ook verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 10 of 20 injectieflacons.
Let op: in de verpakking worden geen alcoholdoekjes, naalden en andere benodigdheden of apparatuur meegeleverd.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija
NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.